ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1962 N° 32

ETUDE DU LATHYRISME

Ses différentes Formes

THÈSE

pour le doctorat vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1962

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

DANIEL, HENRI, JEAN PLEINTEL

Né le 24 Août 1935, à CORMOLAIN (Calvados)

Président : M. CAUJOLLE, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs { M. DARRASPEN, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.
M. GODFRAIN, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

---

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin, 16
TOULOUSE

1962

ETUDE DU LATHYRISME

SES DIFFÉRENTES FORMES

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546525_0083

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1962 N° 32

ETUDE DU LATHYRISME

Ses différentes Formes

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THÈSE

pour le doctorat vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1962

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

DANIEL, HENRI, JEAN PLEINTEL

Né le 24 Août 1935, à CORMOLAIN (Calvados)

Président : M. CAUJOLLE, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs { M. DARRASPEN, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.
M. GODFRAIN, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin, 16
TOULOUSE

1962

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

	MM.
Directeur	PONS.
Professeur Honoraire	LASSERRE.

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS

Physique et Chimie Biologique Pharmacie et Toxicologie Hygiène du Lait	GODFRAIN
Anatomie descriptive - Extérieur Anatomie appliquée	BLIN.
Physiologie et Thérapeutique Pharmacodynamie	LE BARS.
Histologie - Embryologie Anatomie Pathologique Inspection des Viandes	LOMBARD.
Zoologie appliquée Parasitologie Externe Parasitologie Interne	BRIZARD.
Pathologie médicale des Equidés et Carnivores Législation Vétérinaire	DARRASPEN.
Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour	TOURNUT.
Technique chirurgicale Pathologie chirurgicale	PUGET.
Pathologie de la Reproduction Obstétrique	BERTHELON.
Microbiologie - Immunologie Maladies Contagieuses Police sanitaire	SAURAT.
Ethnologie Hygiène Zootechnie Economie rurale	PONS.
Alimentation - Botanique - Agronomie	FALIU.

CHEFS DE TRAVAUX

Maladies Contagieuses	LAUTIÉ, Agrégé.
Pathologie Médicale - Législation Vétérinaire	LESCURE, Agrégé.
Anatomie Pathologique	GOULARD.
Pathologie Chirurgicale	CAZIEUX.
Pathologie de la Reproduction	ROYAL.
Chimie	MILHAUD.

COURS COMPLEMENTAIRES
CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Radiologie	AUVERGNAT.
Droit Vétérinaire	LINON.
Botanique	MORQUER.
Pisciculture	SECONDAT.
Agronomie	BRISEBOIS.
Economie Rurale	MONTANÉ DE LA ROQUE.

ASSISTANT

Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour	LACAZE.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (Délibération de la Faculté, en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

A MES PARENTS

Pour tous les durs sacrifices
qu'ils se sont consentis.
Avec toute mon affection.

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MES FRÈRES ET SŒURS

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CAUJOLLE

de la Faculté de Médecine de Toulouse.

Qui nous a fait le grand honneur
de présider notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GODFRAIN

de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Qui nous a réservé le plus cordial accueil et que nous remercions de ses précieux conseils.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRASPEN

de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Officier de la Légion d'honneur.

Auprès de qui nous avons toujours trouvé une amicale bienveillance.

A MADAME ET MONSIEUR LAFORGUE

Sincère reconnaissance d'un dévouement admirable.

A TOUS MES MAITRES
DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE
DE TOULOUSE

INTRODUCTION

Le lathyrisme chez les animaux était considéré jusqu'à ces dernières années comme une maladie nerveuse chronique due à l'ingestion de graines de légumineuses, le plus souvent du genre *Lathyrus* (espèces *L. sativus* et *L. cicera*). On connaissait aussi de longue date la maladie très semblable qui sévissait sur les populations humaines à la suite de la consommation de pain fabriqué avec de la farine de ces légumineuses.

Des hypothèses très diverses furent émises en ce qui concerne la nature du poison contenu dans ces plantes et on se heurtait à cette inconnue pour élucider la pathogénie de la maladie. Les recherches récentes entreprises sur les animaux de laboratoire en vue de déterminer la nature chimique du principe actif et de l'isoler, ont fait découvrir une maladie du squelette apparemment ignorée et provoquée principalement par l'ingestion d'une légumineuse d'une espèce très voisine : *Lathyrus odoratus*. Isolé à partir de cette plante, l'amino-propio-nitrile reproduit tous les symptômes provoqués par l'ingestion de *L. odoratus*. D'autres nitriles synthétiques, qu'on ne trouve dans aucune plante, reproduisent aussi des manifestations nerveuses. Enfin, certains composés analogues provoquent des troubles osseux en association avec des troubles nerveux.

Tel est l'aspect nouveau tout à fait différent que revêt actuellement le problème du lathyrisme. Alors qu'on parlait tout simplement autrefois du lathyrisme pour évoquer la maladie nerveuse qui sévissait sur les animaux et l'homme de façon chronique, il faut maintenant faire une distinction clinique entre maladie du squelette et maladie nerveuse : Ostéolathyrisme et Neurolathyrisme. Nous verrons même que le neurolathyrisme tel qu'on le considère actuellement dépasse son cadre ancien, puisque certains troubles nerveux ont été étudiés très spécialement sous le nom de « E.C.C. Syndrome » (abréviations anglaises de « Excitement with choreiform and circling movements » = syndrome voisin du neurolathyrisme dans sa forme spasmodico-paralytique).

On peut se demander, à la lumière de ces données nouvelles, s'il y a une relation entre les manifestations nerveuses et osseuses du lathyrisme et s'il est possible d'agir sur l'évolution d'un type de lathyrisme par voie humorale afin de connaître sa pathogénie.

Avant d'essayer de répondre à ces questions, il est bon de rappeler ou de mettre au point quelques définitions. Qu'il nous soit tout d'abord permis de qualifier, après les auteurs anglo-saxons, de « lathyrogène » une plante ou une substance capable de provoquer le lathyrisme.

Lathyrisme

Nous l'entendrons comme une maladie provoquée par l'ingestion de certaines graines du genre *Lathyrus* ou par le traitement avec les principes toxiques extraits de telles graines et apparentés à des composés dont la plupart sont des amino-nitriles.

Neurolathyrisme

Ce sont les dérangements nerveux produits par les neurolathyrogènes tels que *Lathyrus sativus*. Le terme est aussi employé provisoirement pour désigner l' « E.C.C. Syndrome », quoique la preuve définitive ne soit pas encore faite de la relation pathogénique existante entre le neurolathyrisme et l' « E.C.C. Syndrome » produit chez les animaux d'expérience par un neurolathyrogène tel que le béta-béta' imino-dipropio-nitrile (I.D.P.N.).

Ostéolathyrisme

Maladie expérimentale du squelette, caractérisée par un développement et des troubles dégénératifs des surfaces articulaires cartilagineuses, de multiples exostoses, par la formation de cals géants à l'endroit des fractures et le développement de « globules basophiles de l'os » dans l'os de nouvelle formation. La maladie est fréquemment accompagnée de multiples hémorragies (surtout sous le périoste et dans celui-ci) et quelquefois d'anévrisme de l'aorte.

E.C.C. Syndrome

Abréviations anglaises de « Excitement with Choreiform and Circling movements ». C'est donc un syndrome caractérisé par une excitation permanente avec des mouvements de danse et des mouvements en cercle. Il est habituellement accompagné d'un défaut de coordination, d'une inaptitude à la nage et souvent de graves lésions oculaires.

HISTORIQUE

1. Le neurolathyrisme

Les effets toxiques de *Lathyrus cicera* étaient déjà connus des grands médecins de l'Antiquité. En 1671, le duc de Wurtemberg interdit dans sa province de faire entrer la farine de *Lathyrus cicera* dans le pain. C'est le Professeur Cantani (de Naples) qui, selon Cornevin [19], désigna le premier l'affection sous le nom de « lathyrisme ». Le même auteur rapporte que Proust proposa, en 1883, la dénomination de « lathyrisme médullaire spasmodique ». Depuis Astier [2], le neurolathyrisme classique sous son aspect vétérinaire était bien connu.

2. L'ostéolathyrisme

A propos de *Lathyrus odoratus*, et sans rien mentionner de plus, Cornevin [19] disait : « Il suffit de signaler sa vénénosité sans y insister davantage ». Le syndrome « ostéolathyrisme » n'était pas encore connu en 1933 quand Geiger, Steenbock et Parsons [33] observèrent, sur des rats nourris aux graines de *L. odoratus*, des déformités sur les os longs, des déformations de la colonne vertébrale, des distorsions de la cage thoracique, ainsi que la présence occasionnelle de hernies. Ces observations

furent confirmées peu de temps après par Robinson et Bast [70], qui décrivirent en détail les lésions histologiques produites à la suite de l'ingestion de *L. odoratus* par le rat. Toutefois, nous devons à Ponsetti et Baird [63] d'avoir attiré l'attention sur l'importance des applications cliniques possibles de l'ostéolathyrisme en pathologie humaine. Ensuite, Ponsetti et Shepard [64] affirmèrent que les lésions du squelette, apparues chez le rat après une alimentation aux graines de *L. odoratus*, reproduisaient de nombreuses lésions caractéristiques de certaines maladies spontanées du squelette humain : cyphose, hernies des disques intervertébraux, arthrites dégénératives, maladie de Perthe des jambes, maladie de Paget des os. Plus tard, l'association fréquente de ces lésions osseuses avec des hernies inguinales et des anévrismes, leur fit penser que *L. odoratus* produisait un système de lésions des tissus mésodermiques [64-65]. Il est enfin intéressant de noter que les anévrismes de l'aorte ont été observés comme maladie spontanée chez des volailles nourries aux aliments du commerce [58].

ESSAI DE DISTINCTION ENTRE LES DEUX PRINCIPAUX TYPES DE LATHYRISME

Est-il possible, après cette étude historique, d'établir une distinction fondamentale entre ces deux syndromes qui se présentent sous des aspects si différents? Se basant sur l'étiologie botanique, SELYE [78] souligne que des espèces telles que *L. clymenum*, *L. sativus* et *L. cicera* provoquent de graves troubles nerveux chez certains animaux et l'homme, alors qu'elles sont dépourvues de toxicité pour le rat, chez qui, par contre, *L. odoratus* provoque la maladie osseuse sans aucun trouble nerveux. SELYE propose donc le terme d' « odoratisme » à cette maladie osseuse, réservant ainsi le terme classique de « lathyrisme » aux troubles nerveux. Mais cette terminologie ne paraît pas encore satisfaisante, car la notion de genre comprenant la notion d'espèce, logiquement lathyrisme inclut odoratisme; de plus, de nombreux composés provoquent, comme nous le verrons plus tard, des troubles identiques à ceux que provoquent les extraits de *L. odoratus*; enfin, plusieurs autres espèces de graines peuvent amener les mêmes troubles que ceux produits par *L. odoratus*.

Pour ces raisons, nous garderons, comme SELYE [78], les termes de neurolathyrisme et ostéolathyrisme pour désigner ces deux entités morbides.

IDENTIFICATION DES AGENTS CAUSAUX

Les recherches sur le lathyrisme ont longtemps buté sur l'identification de la substance toxique. On a tout d'abord incriminé l'acide phytique [97], la « Divicine » [1], le Selenium [71]. D'autres auteurs ont pensé qu'il pouvait s'agir d'un état de carence provoquée en tryptophane [43, 60], en acide ascorbique [51] ou en vitamine A [59, 114]. Ces thèses furent vite discréditées. En 1943, Jimenez-Diaz et ses collaborateurs [44] envisagent l'action d'une substance antivitaminique. En 1947, Denny-Brown [28], faisant un rapprochement avec l'étiologie de la « Black-Tongue » (dans laquelle intervient l'acide nicotinique), suppose que la carence primitive en tryptophane amène la neutralisation d'une action vitaminique. On a pas manqué non plus de rapprocher les lésions du lathyrisme avec celles de la pellagre, notamment chez le singe alimenté avec *L. sativus* où, d'après Stockman et Johnston [98], elles sont très similaires. En 1946, Rudra et Bhattacharya [72] avaient découvert la présence de phosphatase alcaline à une forte concentration dans le sérum sanguin d'animaux atteints de lathyrisme. Selon ces auteurs, la phosphatase alcaline pourrait détruire la carboxylase circulante, si bien que le malade, quoique chimiquement saturé en aneurine, serait fonctionnellement carencé en vitamine B_1. Il s'en

suivrait une dégénérescence nerveuse. Toutefois rien n'est venu depuis confirmer cette hypothèse. Donc, dans le domaine du neurolathyrisme, le problème des agents causaux n'est pas élucidé. Simplement, on a pu reproduire chez le rat un syndrome nerveux voisin, mais différent par un traitement au beta-beta'-iminodipropionitrile (I.D.P.N.) et avec quelques-uns de ses composés [36, 5, 113, 92]. De très gros progrès ont été faits par contre dans le domaine de l'ostéolathyrisme. Dupuy et Lee [28] ont, les premiers, isolé en 1954, à partir de *L. pusillus*, une substance cristalline capable de reproduire les lésions de l'ostéolathyrisme; mais la principale substance active a été extraite de *L. odoratus* par Mc Kay et ses collaborateurs [57]. Ce principe actif a été identifié, puis synthétisé par Schilling et Strong [75, 74]. Mais, peu de temps après, Dasler [20] trouva que le composant actif de la molécule synthétisée par les précédents auteurs était le beta-amino-propio-nitrile ou A.P.N. Une substance voisine : l'amino-acéto-nitrile (A.A.N.), dont la présence n'est reconnue dans aucune graine, possède aussi les mêmes propriétés. De nombreuses expériences ont été faites avec plusieurs amino-nitriles [13, 92]. Schilling [73] propose en 1954 une méthode colorimétrique d'identification très sensible de l'A.P.N. dans les extraits de graine.

LES PLANTES LATHYROGÈNES ET LES ESPÈCES ANIMALES SENSIBLES

Pour résumer les nombreux travaux relatifs aux effets des diverses plantes lathyrogènes sur les différentes espèces animales, nous reproduirons plus loin le tableau synoptique établi par Selye [78]. Cependant, celui-ci souligne que bon nombre de publications pertinentes sont difficiles à interpréter parce que le régime expérimental est complexe ou encore, comme le disait déjà Cornevin [19], parce que les graines utilisées ne sont pas identifiées avec précision, du fait que la même dénomination botanique indigène est appliquée à différentes espèces. De plus, le même Cornevin [19] signalait déjà à la fin du siècle dernier la différence de toxicité des plantes selon les latitudes : *L. sativus* serait moins toxique que *L. cicera* en Europe, alors que leur toxicité serait égale aux Indes. Il ne faut pas oublier que la toxicité de ces légumineuses augmente après la floraison au moment de la formation du grain et qu'il doit toujours être précisé si les animaux sont nourris au fourrage contenant des graines ou n'en contenant pas.

Les oiseaux sont en général très sensibles aux effets des graines du genre *Lathyrus*, sauf peut-être le pigeon, la perdrix, qui peuvent absorber ces graines avec une certaine impunité. Selon Gabory [30], Hendley [37],

Lunier [53], Proust [68], le canard succombe très tôt à une paralysie aiguë. Gabory [30] signalait la maladie avec la même acuité chez le paon. Blaise [9] a rapporté des cas d'intoxication chez la poule en Algérie.

Les bovins peuvent présenter des symptômes de neurolathyrisme, mais seulement lorsque le régime est constitué en grande proportion de *L. sativus* [38].

Lathyrus cicera et *Lathyrus sativus* sont à l'origine de l'intoxication bien connue chez *le cheval* par ses manifestations de cornage et de paralysie [19, 2]. Mais Schuchardt [76] a signalé un syndrome voisin provoqué par une nourriture avariée ne contenant pas de graines du genre *Lathyrus*. Selon Cornevin [19], il faut au cheval 100 à 120 litres de graines de *L. cicera* ou Jarosse ou 350 à 400 kilogrammes de Jarosse en fourrage sec pour que les accidents se déclarent.

Le chien meurt en 24 heures après une injection hypodermique du résidu provenant de la décoction de 5 litres de graines de Jarosse [19]. Mellanby [59] provoque le neurolathyrisme avec processus dégénératif de la moelle épinière par un régime « acta » qu'il décrit comme une sorte de *Lathyrus*, mais habituellement ce terme désigne *Vicia sativa*.

Bien que plusieurs auteurs aient signalé que *le mouton* reste en bonne santé en mangeant presque exclusivement des pois du genre *Lathyrus* [12, 39, 53, 54, 94], Chevallier [14] et Cornevin [19] affirment que les troubles apparaissent à la longue.

Le porc peut être aussi intoxiqué par *L. sativus*, et Stockman [95] relate des empoisonnements graves et mortels en l'espace de quelques heures. Le même auteur

atteste que les troubles observés chez *l'éléphant* sont très semblables à ceux du cheval.

Après lecture des tableaux ci-après, nous remarquons que *L. odoratus* provoque surtout (mais non exclusivement) des symptômes d'ostéolathyrisme chez le rat. Il n'est pas encore établi que ce pois soit toxique pour l'homme [78]. *Lathyrus sativus*, *L. cicera*, *L. clymenum*, *L. latifolius*, *L. sylvestris*, *L. sphericus* paraissent provoquer seulement le neurolathyrisme. *Lathyrus pusillus* et *Lathyrus hirsutus* sont incriminés des lésions localisées à la fois sur les os et le système nerveux.

Ervum ervilia et *Vicia sativa*, bien que n'appartenant pas au genre *Lathyrus*, peuvent provoquer des symptômes très voisins du neurolathyrisme.

TABLEAU I

POUVOIR TOXIQUE DES PLANTES LATHYROGENES

NOMS BOTANIQUES	POUVOIR TOXIQUE			espèces sensibles	REFERENCES
	ostéo	neuro	autres lésions		
LATHYRUS ODORATUS	+	o	Atrophie musculaire lésions de la peau	crapaud	CHANG et coll. (13)
	o	o	o	souris	LEWIS (52). SCHULERT et LEWIS (77).
	+	o	moëlle osseuse	rat	ROBINSON et BAST (70)
	+	o	o	rat	LEWIS et SCHULERT (52)
	+	o?(1)	o	rat	LEWIS et ESTERER (50)
	+	o	hernies	rat	GEIGER et coll. (33)
	+	o	toxique pour l'embryon anévrismes	rat	STAMLER (92) ; WALKER et WIRTSCHAFTER (111-112)
	+	o	hernies, toxique pour l'embryon lésion de la tête	rat	PONSETI et SHEPARD (64, 65) PONSETI et coll. (66)
	+	+?(1)	moëlle osseuse, hémorragies	rat	LEWIS et coll. (51)
	+	+	déformité des dents	rat	DASLER (21-22-23-24-25-26)
LATHYRUS SATIVUS	o	+?	o	canard, singe	ANDERSON et coll. (1)
	o	o	o	porc,pigeon, canard,mouton, lapin	STOCKMAN (94)
	o	o	o	bétail,chien, chameau,volaille, singe	TRABAUD et coll. (103)
	o	o	retard decroissance	rat	VISCO (107), LEWIS et coll. (51), ZAGAMI (115), JIMENES DIAZ et VIVANCO (46) Mc CARRISON et KRISHNAN (56) STOCKMAN (95)
	o	+	forte mortalité	cobaye	
	o	+	o	cheval, canard	STOTT (99).

TABLEAU (suite)

	ostéo	neuro	autres lésions	espèces sensibles	REFERENCES
L. SATIVUS	o	+	o	bétail	HENDLEY (37)
	o	+	congestion viscérale	cheval	CORNEVIN (19)
	o	+	o	bétail mouton	VOELCKER (109)
L. CICERA	o	+	o	porc	BRUNELLI (11)
	o	+	o	cheval	CORNEVIN (19)
	o	+	o	canard, oie, paon	GABORY (30)
L. CLYMENUM	o	o	o	rat, pigeon	VISCO (107)
	o	+	mortalité	bétail	VAZEUX (105)
L. HIRSUTUS	+	?+(1)	o	rat	LEWIS et coll. (51)
	o	o	toxique pour l'embryon	rat	TURNEY et coll. (104)
L. PUSILLUS	+	+?(1)	atrophie musculaire	rat	LEE (49)
L. LATIFOLIUS	o	+	forte mortalité	rat, souris	LEWIS et SCHULERT (52) (77)
L. STRICTUS	o	o	retard de croissance	rat	SCHULERT et LEWIS (77)
L. SPLENDENS	o	o	forte mortalité	rat	SCHULERT et LEWIS (77)
L. SYLVESTRIS	o	+	forte mortalité	rat	LEWIS et coll. (51)
	o	+?	forte mortalité	souris, lapin, cobaye	SCHULERT et LEWIS (77)
L. SPHAERICUS	o	+	forte mortalité	rat	LEWIS et coll. (51)
VICIA SATIVA	o	+	o	chien	MELLANBY (59)
	o	+	hydropéricarde	canard, singe	ANDERSON et coll. (1)

(1) Paralysie probablement due à une compression de la moëlle épinière par une déformation vertébrale.

LES COMPOSÉS LATHYROGÈNES

1. Étude chimique

En ce qui concerne les protides, lipides, glucides et les constituants minéraux, la composition chimique générale des graines de *Lathyrus* ne diffère pas de celle des autres pois [15, 38, 95]. Rudra [71] prétend trouver dans *Lathyrus sativus* une importante proportion de Sélénium. La substance azotée extraite par Dupuy et Lee [28] à partir de *L. pusillus*, puis celle extraite à partir de *L. odoratus* par Mc Kay et ses collaborateurs, furent identifiées comme étant le beta-(N-gamma-L-glutamyl) aminopropionitrile [73, 74, 75]. Des recherches ultérieures ont montré que le radical gamma-glutamyl n'est pas nécessaire pour obtenir l'effet lathyrogène et que le composant actif de la molécule est le béta-amino-propionitrile ou A.P.N. [20, 111]. Il est très probable que l'A.P.N. se trouve dans les graines du genre *Lathyrus* à l'état de sulfate soluble [25]. D'après Schilling et Strong [75], les deux formes L et DL de l'amino-propionitrile synthétique provoquent de la même façon le lathyrisme chez le rat.

Le béta-béta'-imino-dipropio-nitrile ou I.D.P.N. [5, 36], qui provoque chez le rat des troubles nerveux différents du lathyrisme clinique et désignés sous le terme de

« E.C.C. Syndrome », n'a pas encore été trouvé dans les graines de *Lathyrus*; mais de nombreuses expérimentations ont montré, selon Selye [78], que certains nitriles étaient capables de provoquer des symptômes d'ostéolathyrisme. C'est pourquoi les deux maladies sont ici rapprochées.

Pour déterminer la présence de l'A.P.N., une méthode colorimétrique très sensible a été mise au point par Schilling [73]. En effet, le béta-amino-propio-nitrile donne avec le « ninhydrine » une couleur verte. On a pu ainsi détecter la présence d'A.P.N. en grande quantité dans les graines de *L. odoratus*, *L. pusillus*, *L. hirsutus*; tandis que, d'après Garbutt et Strong [32], *L. sativus*, *L. cicera*, *L. latifolius*, *L. sylvestris* et *L. splendens* n'en contiennent pas. La méthode permettrait de révéler l'A.P.N. à une concentration de l'ordre de 50 p.p.m. Dupuy et Lee [29] précisent que la partie toxique extraite de *L. pusillus* peut produire, après faible hydrolyse, une substance qui donne une couleur bleue avec le « ninhydrine ».

2. Pharmacologie et métabolisme

a) *Les voies d'administration*

Les substances lathyrogènes peuvent être administrées *per os* ou par voie parentérale. Jusqu'à ces dernières années, les expérimentateurs ont simplement mélangé ces substances à la nourriture, mais cette technique fait dépendre le degré d'intoxication de l'appétit de l'animal. Pour éviter cette source d'erreur dans le dosage, Selye [78] introduit des substances lathyrogènes directement

dans l'estomac au moyen d'une sonde à laquelle est fixée une seringue. Pour lui, c'est le meilleur mode d'administration de l'A.A.N. sous sa forme de sulfate soluble. Pour les rats et les cobayes, la dose journalière d'A.A.N. et d'I.D.P.N., de l'ordre de 50 à 200 mg/kg de poids vif, est dissoute dans 0,5 ml d'eau. SELYE donne à ses sujets d'expérience deux repas par jour pour maintenir constant le degré d'intoxication. Il précise que cette précaution n'est pas obligatoire et que l'I.D.P.N., introduit *per os* à forte dose (1 g/kg) en une seule prise, provoque chez le rat un syndrome E.C.C. irréversible. L'activité des substances lathyrogènes se manifeste de la même façon lorsque celles-ci sont injectées par voies sous-cutanée ou intrapéritonéale; toutefois, SELYE [78] signale que de fortes concentrations d'A.A.N. administrées de cette façon ont tendance à provoquer une hémorragie locale au point d'injection; cet inconvénient n'est pas reconnu avec l'I.D.P.N.

b) *Actions locales*

L'activité toxique des substances n'est pas locale, en dépit de l'observation précédente, car ces hémorragies observées aux points d'injection du produit ne sont pas des lésions spécifiques, mais plutôt des réactions locales à une substance étrangère irritante introduite dans l'organisme, réactions que l'on peut aussi bien obtenir avec de la poudre de moutarde par exemple. C'est ainsi que l'on ne tient pas non plus pour spécifiques les lésions d'hyperkératose et de papillomatose observées dans la partie antérieure du tube digestif des rats intoxiqués de façon chronique avec de fortes doses d'A.A.N. administrées *per os*. Des injections répétées d'A.A.N., pratiquées

par SELYE [78] dans le périoste, n'ont jamais provoqué chez le rat de lésions locales d'ostéolathyrisme. Il apparaît donc qu'au moins l'action ostéolathyrique de ces substances est indirecte. Il en est de même pour l'effet toxique que l'I.D.P.N. produit sur les yeux quand il est administré par voie générale: on ne le retrouve pas lorsque le produit est appliqué sur la conjonctive ou les tissus rétrobulbaires.

c) *Adaptation*

SELYE [83] a obtenu chez les rats un degré de résistance extraordinaire vis-à-vis de l'A.A.N. en leur administrant quotidiennement des doses très faiblement croissantes de ce produit pendant deux mois. Ces rats étaient capables de supporter par la suite jusqu'à 150 mg/kg d'A.A.N. pendant 76 jours sans présenter de lésions importantes d'ostéolathyrisme.

d) *Métabolisme*

Il semble que le foie joue un rôle prépondérant dans le métabolisme des nitriles lathyrogènes. Les lésions d'ostéolathyrisme se développent rapidement chez des rats partiellement hépatectomisés, traités à l'A.A.N. Cependant, il ne faut pas oublier que le fait, pour un organisme, d'être soumis à une agression extérieure (les « stress » définis par SELYE) augmente aussi la sensibilité de cet organisme vis-à-vis de l'A.A.N. Or, on peut considérer à juste titre qu'un animal privé d'une partie de son foie n'est pas dans des conditions normales de vie.

La molécule lathyrogène n'est pas éliminée intégralement dans les urines. SELYE [78] prouve ce fait de façon

péremptoire en forçant de jeunes rats (même rendus plus réceptifs par une hépatectomie partielle) à boire de l'urine de donneurs, eux-mêmes intacts ou partiellement hépatectomisés, traités avec de fortes doses d'A.A.N. Aucun symptôme de lathyrisme ne fut reconnu chez les animaux qui reçurent cette urine. Il en est de même de l'élimination par le lait : une femelle en lactation, intoxiquée avec une nourriture à base de *Lathyrus odoratus*, peut nourrir ses jeunes rats sans que ceux-ci ne présentent de signes d'ostéolathyrisme.

En suivant dans l'organisme le devenir de l'A.A.N. marqué au carbone 14 chez des rats, on constate que le C_{14} s'accumule rapidement dans les tissus protéiniques et en moins grande quantité dans les lipides du foie et le glycogène. On retrouve des traces de radio-activité dans les épiphyses. Enfin, la présence de radio-activité dans les protéines hépatiques, dans la créatinine urinaire ainsi que dans l'allantoïne et l'acide hippurique indique une conversion appréciable du radical nitrile en radical carboxyl. Ponseti [66] souligne qu'une part appréciable du C_{14} est éliminée par la respiration sous forme de CO_2. On ne sait pas jusqu'à quel point il faut appliquer au métabolisme des nitriles dits « lathyrogènes » les connaissances relatives aux autres nitriles et rapportées par Bray [10].

Nous reproduisons ci-après les tableaux synoptiques établis par Selye [78] et qui résument l'activité toxique des produits lathyrogènes.

ACTIVITE DES COMPOSES "LATHYROGENES"

NOMS	ostéo	neuro	autres lésions	espèces sensibles	REFERENCES
Extrait de L. ODORATUS	+	o	o	grenouille	CHANG et coll. (13)
	+	o	o	rat	GEIGER et coll. (33) LEWIS et ESTERER (50) LEWIS et coll. (51) PONSETI et SHEPARD (64)
	+	o	anévrisme	rat	BACHHUBER et coll. (6)
Extrait de L. PUSILLUS	+	o	dépression	rat	DUPUY et LEE (28)
Extrait de L. CICERA	o	+	o	lapin	TEILLEUX (101)
	o	+	mortalité	chien	ASTIER (2) CORNEVIN (19)
	o	+	o	lapin, singe	STOCKMAN (96)
Extrait de L. SYLVESTRIS	o	+	forte mortalité	rat	LEWIS et coll. (51) SCHULERT et LEWIS (77)
Extrait de L. SATIVUS	o	+	o	lapin, singe	STOCKMAN (94-95-96)
	o	+	o	singe	BUCHANAN (12)
SELENIUM	o	+	o	singe	RUDRA (71)
DIVICINE	o	+	o	cobaye	ANDERSON et coll. (1)
TRIAZINES	o	+	o	chat, souris, rat	CLARKE et coll. (17)
ARSACETIN	o	+	o	souris	GOLDIN et coll. (34)

ACTIVITE DES COMPOSES LATHYR. (suite)

NOMS	os	ne	autres lésions	esp. sensi.	REFERENCES
Aminoacétonitrile "A.A.N." $NH_2 - CH_2 - CN$	+	o	toxicité pour l'embryon ruptures de l'aorte	rat	STAMLER (92)
	+	o	anévrisme de l'aorte	rat	SELYE (83) WAWZONEK et coll. (113, PONSETI et coll. (67)
Béta-aminopropionitrile "A.P.N." $NH_2 - CH_2 - CH_2 - CN$ ou béta-cyanoéthylamine	+	o	toxicité pour l'embryon	rat	STAMLER (92)
	+	o	hémorragies	dindonneau	LALICH et coll. (48)
	+	o	hémorragies anévrisme	rat	CLEMMONS et ANGEVINE (18) LALICH (47) WAWZONEK et coll. (113) PONSETI et coll. (67) DASLER (25-26) BACHHUBER et coll. (6)
Béta-béta'-iminodipropionitrile I.D.P.N, $NH(CH_2 - CH_2 - CN)_2$ ou amino-dipropionitrile ou bis-(béta-cyanoéthylamine)	+	+	o	rat	BACHHUBER et coll. (5)
	+	o	mortalité	rat	WAWZONEK et coll. (113)
	o	+	o	souris	DELAY et coll. (27) AZIMA et GRAD (3) THUILLIER et coll. (102)
	o	+	lésions oculaires	rat	SELYE (78)
Béta-mercaptoéthylamine	+	o	o	rat	DASLER (25)
Méthylénéaminoacétonitrile "M.A.A.M." $CH_2 = NCH_2 - CN$	+	o	o	rat	PONSETI et coll. (67)

LES SYMPTOMES DU LATHYRISME

1. Le lathyrisme clinique chez les animaux

L'alimentation du cheval avec *Lathyrus cicera* (la Jarosse) provoque le neurolathyrisme le plus souvent sous sa forme chronique. Cornevin [19] l'a fort bien décrite : ... A la sortie de l'écurie une gêne dans la locomotion est observée, surtout aux membres postérieurs; puis après quelque exercice, un sifflement aigu se produit dans la partie supérieure des voies respiratoires : c'est le cornage, qui peut dégénérer en dyspnée suffocante. Ce cornage cesse après la mise au repos. Cependant, sur des animaux très fortement atteints, la crise de cornage peut survenir spontanément sans cause immédiate et provoquer même la mort. Si l'intoxication chronique se prolonge, l'animal devient paraplégique. puis complètement paralysé.

Cornevin signale, d'autre part. des cas aigus où une surexcitation extrême domine le tableau clinique, simulant même, par la sensibilité au moindre attouchement et la raideur de la colonne vertébrale, le tétanos. Une observation rapportée par le même Cornevin [19] fait état des symptômes de cette maladie chez le mouton. Un lot de 125 animaux, de cinq mois environ, était alimenté depuis deux mois et demi exclusivement avec

de la Jarosse récoltée à maturité et donnée non battue. A ce stade, l'observateur les vit tous dans l'impossibilité de se tenir debout sur les membres antérieurs, le train postérieur restant libre de ses actions. La sensibilité des membres antérieurs était émoussée au point que les animaux restaient indifférents à la piqûre d'épingle. Trois semaines après la cessation de ce régime toxique, les agneaux avaient récupéré leur liberté d'allures.

2. Le lathyrisme expérimental

a) *Le neurolathyrisme expérimental et l'E.C.C. Syndrome*

Chez la plupart des espèces animales, les troubles moteurs observés dans le lathyrisme clinique à la suite de l'ingestion répétée de graines du genre *Lathyrus* ont pu être reproduits au laboratoire soit avec des extraits assimilés *per os*, soit avec des composés de synthèse. Les tremblements, les paraplégies, les paralysies ou les convulsions restent donc des éléments typiques de l'intoxication lathyrique. Mais il semble intéressant de développer ici le syndrome obtenu chez le rat traité à l'I.D.P.N. et connu sous le nom de E.C.C. Syndrome. Nous relaterons les expériences de Selye [78] pratiquées sur les rats femelles de l'espèce Sprague-Dawley ou Wistar Strain pesant environ 100 g. L'intoxication est entretenue par injection journalière de 20 mg d'I.D.P.N. par voie sous-cutanée ou par une dose unique de 100 mg diluée dans 0.5 ml d'eau. Les troubles neuro-moteurs deviennent apparents au bout de trois à quatre jours et se manifestent pleinement à la fin de la première semaine. Selye [78]

décrit ces animaux, au repos, comme étant blottis les uns contre les autres, avec une apparence normale, mais appeurés au moindre attouchement; puis ils deviennent vite épouvantés et désorientés, sautant et courant en cercle. Ils essaient parfois de quitter leur cage. Après une chute, ils se reçoivent très mal, et bientôt leurs mouvements deviennent tout à fait désordonnés: en l'air, en bas, en opisthotonos, sur le côté. Ils semblent, à ce stade, avoir perdu la vue et se guider au seul contact de leur vibris. SELYE poursuit son expérience en éprouvant ses rats dans l'eau. Leur conduite est, selon lui, tout à fait caractéristique de l'intoxication à l'I.D.P.N., à tel point qu'il propose ce test pour le diagnostic de l'E.C.C. Syndrome : Les rats intoxiqués ne nagent pas, mais se noient après s'être agités en cercles. SELYE propose aussi un autre test plus simple encore : le « landing-test », qu'on pourrait traduire: « test de la réception ». Un rat normal, lâché d'une certaine hauteur par la queue, se reçoit toujours correctement sur une surface plane, relevant la tête et tendant en avant ses membres antérieurs. Or, un rat intoxiqué incline au contraire la tête vers son poitrail et n'étend pas ses antérieurs, si bien qu'il roule sur le dos.

Au fur et à mesure que l'intoxication se prolonge, l'animal a un comportement constamment bizarre : position que SELYE qualifie d'arrogante, le nez pointé droit en l'air; mis sur le dos ou sur le côté, il reste longtemps dans cette position.

Ces troubles neuro-moteurs persistent indéfiniment, même après interruption du traitement. Si on prolonge ce traitement, les animaux perdent progressivement du poids, deviennent aveugles et meurent. D'autres auteurs

[5] ont observé des troubles d'ostéolathyrisme par intoxication à l'I.D.P.N., ainsi que des modifications histologiques du système nerveux central. SELYE [78] n'a jamais observé de troubles osseux, et estime que, mis à part les troubles oculaires, les lésions des autres organes ne sont pas spécifiques. SELYE a expérimenté l'I.D.P.N. chez le cobaye, le lapin, le chat, le chien et le singe à des doses de 200 à 400 mg/kg de poids vif. Les troubles neuromoteurs sont identiques avec défaut de coordination plus intense et tendance à tourner en rond moins prononcée que chez le rat. Le lapin présente un opisthotonos spasmodique très marqué, souvent accompagné d'une salivation profuse et d'un coma final. Chez le hamster, les mouvements en cercle sont au contraire plus importants. Quant au singe *Macacus rhesus*, il paraît de beaucoup le plus sensible à l'I.D.P.N. Le syndrome, chez le chat, s'accompagne de sévères troubles oculaires. La conclusion de tout ceci est que l'E.C.C. Syndrome est tout à fait différent du neurolathyrisme clinique : On pourrait le comparer avec beaucoup plus de facilité à un état héréditaire connu chez la souris sous le nom de « souris valseuse », état qui habituellement survient brusquement après mutation. Un comportement similaire avec mouvements en cercle a été provoqué chez diverses espèces, depuis les Invertébrés, avec l'I.D.P.N. [3, 27, 36], mais aussi avec les arsenicaux organiques [35], les éthylamines chlorées [35], les triazines [17]. Rien ne prouve que ces syndromes soient identiques, car, par exemple, le test de la nage est négatif chez la « souris valseuse ».

SELYE [78] souligne que la littérature concernant l'E.C.C. Syndrome est très confuse pour deux raisons : la première est que le phénomène a été décrit sous

différents noms — « souris tournante » ou « turning mice », « choreathetotic syndrome », « Drehsucht », « waltzing syndrome », « neurolathyrisme » enfin —, la deuxième est que les produits employés pour provoquer cet état ont été décrits comme étant le bis-(béta-cyano-éthyl)-amine, le béta-béta'-iminodipropionitrile ou amino-dipropionitrile par divers auteurs, qui, paradoxalement, n'ont pas vu qu'il s'agissait du même composé. Pour cette raison, les publications n'ont pas été rassemblées avant Selye [78] en 1957.

b) *L'ostéolathyrisme expérimental*

Les expériences de Selye [78], pratiquées sur des rats femelles de l'espèce Sprague-Dawley ou Wistar Strain pesant environ 100 g, illustrent de façon très nette le tableau clinique de ce syndrome. L'administration journalière d'A.A.N. est pratiquée au moyen d'une sonde œsophagienne fixée à une seringue contenant 10 mg d'A.A.N. dans 0,5 ml d'eau. Ce mode d'administration *per os* est préférable, car les injections provoquent, comme nous l'avons déjà vu, des irritations locales avec hémorragies. Il n'est pas possible non plus d'incorporer l'A.A.N. à la nourriture, l'appétit de l'animal pouvant varier au cours de l'expérience.

La première manifestation clinique est observée au bout d'une semaine de traitement : l'animal se dandine et se couche, le plus souvent sur le côté ou sur le dos, comme s'il souffrait des membres. A la palpation on décèle déjà des lésions aux mâchoires et aux genoux : les insertions musculaires deviennent proéminentes. Quelques jours plus tard ces signes sont visibles le long

de la face interne du fémur et sur le grand trochanter. La diaphyse du fémur paraît déjà épaissie. Au cours des troisième et quatrième semaines de traitement, les déformations apparaissent sur la colonne vertébrale, ainsi que sur le thorax et sur les articulations tarso-phalangiennes. C'est ainsi que le sternum présente une saillie en son milieu qui pointe en avant. Les extrémités distales des métatarsiens s'enflent en forme de massue et il s'ensuit une déviation latérale des doigts. Au stade le plus avancé, la queue s'enroule de façon permanente en spirale et présente des nodosités saillantes signant des déformations osseuses importantes, au point qu'il devient impossible de redresser cet appendice par traction.

Il peut s'ajouter à ces symptômes une parésie ou une paralysie complète avec irritabilité réflexe accrue du train postérieur. Le neurolathyrisme n'est pas ici en cause, mais ces troubles nerveux sont dus de toute évidence à une compression de la moelle épinière, tant la colonne vertébrale se trouve déformée. Les incisives présentent souvent de larges entailles [21, 22, 24] et parfois, lorsque l'animal est incapable d'en provoquer l'usure, elles croissent de façon excessive, se recourbent ou se redressent à la manière de défenses. Des stries horizontales apparaissent sur l'émail. Les dents se cassent aussi spontanément.

Selye [78] varie ses expériences en administrant d'emblée des doses plus fortes d'A.A.N. (20 à 30 mg/jour). Le syndrome est plus aigu et, très vite, apparaissent de nombreuses hémorragies aux insertions musculaires. Ces hématomes sont visibles à travers la peau très fine. Chez les rats au sevrage, les symptômes de cette intoxication aiguë sont plus graves et on observe de nombreuses fractures spontanées et des ruptures d'anévrismes.

Selye [78] a provoqué de la même façon un ostéolathyrisme typique chez le chat, le chien, le cobaye, le hamster, le lapin et le singe avec des doses d'A.A.N. de l'ordre de 100 à 200 mg/kg. Chez le lapereau notamment 200 mg/kg et par jour, administrés *per os* pendant dix jours, amènent des déformations du squelette avec incapacité de se tenir sur les membres, tandis que les oreilles sont portées tombantes par suite du ramollissement cartilagineux.

LES LÉSIONS DU LATHYRISME

1. Le système nerveux

Les lésions de la conduction nerveuse ont été étudiées par Stockman [96] sur des singes Bonnet (*Macacus sinicus*) en 1931 ; elles furent rapprochées à cette époque des lésions de la pellagre : dégénérescence étendue des fibres nerveuses et destruction des cellules nerveuses à la fois dans le système nerveux cérébro-spinal et dans le système sympathique. Sur ces singes intoxiqués par des extraits de *Lathyrus sativus* ou *Lathyrus cicera*, Stockman précise que la dégénérescence intéresse un grand nombre de fibres, mais ne se trouve pas concentrée en certains endroits seulement. Dans le cerveau, les lésions s'étendent aux fibres de la « couronne rayonnante », des pédoncules cérébraux de la protubérance et de la moelle, intéressant à la fois les filets moteurs et sensitifs. La dégénérescence atteint un degré moins important dans le cervelet. Quelques grandes cellules pyramidales du cortex, des corps striés et des couches optiques présentent tous les degrés de chromatolyse, et. dans certaines d'entre elles, le noyau a disparu. Les viscères sont normaux.

Mac Call [54] mentionnait en 1886 les lésions du neurolathyrisme chez le cheval : dégénérescence des

cellules ganglionnaires multipolaires des cornes antérieures de la moelle épinière, prolifération de la névroglie et atrophie de nombreuses fibres des racines nerveuses antérieures.

Chez le lapin nourri avec de la « farine de *Lathyrus* ». la constatation d'atrophie des cellules pyramidales du cortex cérébral. de dégénérescence des corps de Nissl et de chromatolyse des cellules nerveuses avec atrophie variqueuse des dendrites et axones de la moelle épinière ont appuyé l'observation clinique des troubles nerveux [61]. Malheureusement, dans ces vieilles publications. l'espèce de la plante utilisée n'est jamais clairement précisée.

Beaucoup plus récemment, BACHHUBER et ses collaborateurs [5] ont étudié les lésions que présentent les rats traités à l'I.D.P.N. : il s'agit encore de dégénérescence et nécrose au niveau des cellules nerveuses des cornes antérieures de la moelle épinière. ainsi qu'au niveau des cellules de Purkinje du cervelet. SELYE [78] a observé des points hémorragiques au niveau du cervelet et de la moelle épinière de chiens présentant un syndrome E.C.C. typique à la suite de l'injection d'I.D.P.N. (200 à 400 mg/kg). Nous avons vu que chez le rat l'A.A.N. ne produit que des troubles osseux. et que les paralysies observées en phases terminales ne peuvent être dues qu'à des compressions de la moelle épinière par les déformations de la colonne vertébrale; or, cet ostéolathyrogène, donné à des dindonneaux nouvellement éclos à une dose limitée de façon à ne pas amener de déformations osseuses. produit une paralysie des pattes avec dégénérescence des

neurones moteurs des cornes antérieures de la moelle épinière en moins d'une semaine.

Lalich et ses collaborateurs [48] ajoutent à cette observation la présence de nombreuses hémorragies. Selon Barnett et ses collaborateurs [7], un traitement plus poussé à l'A.P.N. provoque simultanément chez le dindon le neuro et l'ostéolathyrisme. Selon Selye [78], l'hypothèse reste plausible qu'un composé jusqu'alors réputé neurolathyrogène ou ostéolathyrogène puisse, sur d'autres espèces, provoquer l'une ou l'autre affection sélectivement selon le strict dosage ou les conditions particulières. Nous insisterons plus loin sur ces conditions particulières.

2. Les yeux

L'œil est le siège de graves lésions chez les animaux traités à l'I.D.P.N. et présentant un syndrome : L'E.C.C. typique. C'est ainsi que chez la souris, le rat, le chat, le singe, il se produit très vite un œdème des paupières important et la cornée devient souvent grise et terne; des hémorragies sont visibles dans le globe oculaire, ainsi que des ulcérations cornéennes. L'examen histologique révèle, selon Selye [78], un décollement rétinien avec hémorragies et infiltration inflammatoire entre la choroïde et la rétine. La panophtalmie s'installe rapidement.

3. Le squelette

L'examen radiologique d'un squelette de rat traité avec une substance lathyrogène synthétique montre des lésions disséminées sur tout l'édifice osseux. Ces lésions sont visibles après moins d'une semaine de traitement chez de jeunes rats pesant environ 60 g. Ce sont les lésions de

l'ostéolathyrisme aigu étudiées par Selye [78] que nous rapporterons ci-après. A l'autopsie, les os sont épaissis, très fragiles et tendres. Des proliférations osseuses sont visibles au niveau des insertions musculaires. On note la présence d'hématomes dans le périoste (surtout au niveau des mâchoires, qui sont le siège de lésions toujours plus importantes), ainsi que des fractures spontanées des côtes. L'examen histologique révèle que les canalicules du système de Havers sont fragmentés, que le périoste a proliféré au niveau des insertions musculaires et que les métaplasies ont relié les tissus de prolifération périostique au cartilage et aux travées osseuses. L'élément histologique le plus important est la présence de « petits globules basophiles » mis en évidence par la coloration à l'hématoxyline, ou mieux encore, au bleu céleste. Ces corpuscules se développent dans le périoste, dans les travées osseuses et dans le cartilage de nouvelle formation. Ils sont plus rares dans l'os formé avant le traitement toxique. Ils contiennent du calcium et leur taille varie de la particule à peine visible au granule de plusieurs μ de diamètre. Dans le cartilage périostique, la plupart des « granules basophiles » se trouvent autour des capsules des ostéocytes, mais quelques-uns peuvent se trouver à distance des cellules dans la matrice cartilagineuse elle-même. La moelle osseuse de ces animaux peut contenir des traces hémorragiques et des noyaux kystiques. Chez les rats adultes, l'ostéolathyrisme est moins aigu : le remaniement osseux pathologique se remarque moins parce que le tissu fibreux précurseur s'ossifie presque au fur et à mesure de la formation.

Dans l'ostéolathyrisme chronique (de un à trois mois de traitement), les os longs sont déformés, incurvés, les

plateaux cartilagineux épiphysaires prolifèrent en épaisseur et en largeur. La cavité de la moelle osseuse est agrandie et la croissance en longueur retardée. Dans la forme plus chronique encore, la substance osseuse qui limite l'os ancien et l'os de nouvelle formation devient particulièrement basophile, et il en résulte un aspect de l'os dit « en mosaïque », rappelant, selon SELYE [78], les lésions de la maladie de Paget. D'un autre côté, PONSETI et SHEPARD [64-65] rappelle l'analogie de ces lésions avec celles de la maladie de Perthe. Il est fréquent de constater chez le rat, en fin d'évolution cyphose et scoliose, accompagnées de nombreuses exostoses sur les vertèbres, d'arthrite dégénérative et souvent de hernies et déplacement des disques intervertébraux en voie de dégénérescence. SELYE [82] a observé qu'un rat qui a reçu une certaine dose de substance lathyrogène reste prédisposé à la formation de cals géants au niveau des fractures.

Chez le jeune cobaye, le chat, le lapin, le chien, le hamster, le singe, on retrouve des lésions identiques, avec présence, notamment, de « globules basophiles ».

Enfin, des lésions osseuses du même ordre ont été observées chez le dindon [7], ainsi que chez le poulet, la grenouille et le lézard [13].

Mc CLENDON [56 *bis*] rapproche les lésions de l'ostéolathyrisme et celles de la fluorose, car, dans quelques expériences, les épreuves radiologiques des sujets soumis aux deux intoxications ont présenté un aspect très voisin.

4. Le système vasculaire

La lésion caractéristique du lathyrisme observée sur le système circulatoire de jeunes rats intoxiqués est le développement d'anévrisme de l'aorte pouvant se rupturer dans la cavité thoracique. Ils sont localisés à la crosse aortique ou très près dans son prolongement. Ils apparaissent indifféremment après ingestion de graines de *L. odoratus* [16, 63, 64, 65, 111] ou après un traitement avec l'A.P.N. [5, 47, 93]. Ils se retrouvent même, selon Stamler [93], sur les embryons de rats dont la mère subit un régime à base de *L. odoratus*. Selye [78] précise que l'anévrisme survient aussi chez de jeunes rats traités à l'A.A.N., mais qu'il ne l'a jamais observé sur des chats, des chiens, des hamsters, des singes ou cobayes traités avec ce même nitrile. De plus, chez le rat, si les anévrismes ne sont observés que sur la partie antérieure de l'aorte, quelques autopsies ont révélé sur l'artère pulmonaire et les artères coronaires une destruction des fibres élastiques et une prolifération des cellules fibreuses [111]. Les hémorragies observées chez les animaux soumis au lathyrisme aigu sont certainement dues à des ruptures de capillaires. Le traitement à l'A.P.N. produit chez les jeunes dindons des ruptures d'anévrisme fatales.

5. Les muscles striés

De nombreux auteurs [32, 51, 63, 64, 65] ont observé des hernies chez les rats nourris avec *Lathyrus odoratus* ou traités à l'A.P.N. [78]. Cette lésion est beaucoup plus rare que les anévrismes, lesquels survenaient seulement déjà dans 50 % des cas. Des lésions de dégénérescence

musculaire ont été signalées chez l'embryon de poulet intoxiqué à l'A.P.N. [13].

Après l'étude de ces lésions osseuses, vasculaire et musculaire, il est permis de penser que les substances ostéolathyrogènes affectent particulièrement les tissus d'origine mésodermique.

6. Les glandes endocrines

La thyroïde présente seule des lésions spécifiques du syndrome ostéolathyrisme : une hypertrophie des cellules épithéliales des vésicules thyroïdiennes accompagnée d'un épuisement presque total des réserves de colloïde. Ces lésions sont prévenues par une administration concurrente de thyroxine à raison de 750 microgrammes par kg et par jour lorsque le rat est traité avec 100 mg/kg et par jour d'A.A.N. *per os* [78].

Ponseti et ses collaborateurs [63, 64, 65] ont observé un arrêt de la spermatogénèse chez des rats traités à l'A.A.N.; mais cet effet n'est pas incompatible avec des fonctions reproductrices mâles ou femelles. selon Stamler [92-93]. Vazeux [105], dans une étude d'empoisonnement du bétail par *Lathyrus clymenum*, signalait déjà en 1923 une baisse rapide de la sécrétion lactée.

INFLUENCE DE DIVERS FACTEURS SUR LE LATHYRISME

On ne connaît jusqu'à présent aucune substance susceptible de modifier le cours du neurolathyrisme; mais les recherches sur l'ostéolathyrisme ont permis d'affirmer que les lésions caractéristiques de celui-ci sont dues à une action chimique irréversible sur quelque constituant de l'os, car il est impossible de guérir l'ostéolathyrisme par un régime ou un traitement pharmaceutique. On a simplement pu observer l'influence de quelques facteurs sur l'évolution de la maladie.

Influence de l'âge des sujets

Les jeunes rats sont bien plus sensibles à l'ostéolathyrisme expérimental que les rats adultes. Les anévrismes de l'aorte ne se produisent que sur des jeunes rats, ainsi que sur les embryons dont l'organisme maternel reçoit *L. odoratus* en nourriture ou l'A.P.N. en injection [93].

Influence de l'alimentation

Selon Dasler [24, 26], un régime comprenant une forte proportion de caséine, de cystéine, d'acide glutamique ou de gélatine, exerce une action protectrice vis-à-vis

de l'ostéolathyrisme chez le rat. En 1959, Waibel et Pomeroy [110] ont constaté que l'adjonction de farine de poisson au taux de 15 % dans la ration de dindonneaux intoxiqués à l'A.P.N., hâte l'évolution fatale; la mort survenant par hémorragie cardiaque et aortique.

Influence vitaminique

Les vitamines du groupe B (B_1 et B_{12}) ont été utilisées avec succès dans le traitement du neurolathyrisme humain aux Indes [42]. Mais celles-ci n'ont aucun effet sur l'ostéolathyrisme du rat. Nous signalerons toutefois que Barnett et ses collaborateurs [7] ont constaté que la vitamine B_{12} exerçait une action inhibitrice vis-à-vis de l'ostéolathyrisme et des anévrismes aortiques chez les dindonneaux traités à l'A.P.N.

Selon Selye [78], les lésions du lathyrisme n'ont pas de relation avec celles du rachitisme; mais lorsqu'on administre du dihydrotachystérol à des rats qui ont été l'objet d'un traitement temporaire à l'A.A.N., on constate plus tard, à l'autopsie, que l'os sain de nouvelle formation a encerclé les proliférations typiques de l'ostéolathyrisme, de même que les os longs ont repris leur forme normale.

Influence hormonale

Selon Selye [78], l'hormone somatotrope (S.T.H.) accélère le développement de l'ostéolathyrisme expérimental et augmente l'intensité de ses lésions squelettiques. Ce même auteur souligne que, chez les jeunes rats traités à l'A.A.N., la S.T.H., hormone de croissance, loin de

stimuler cette croissance, accentue la perte de poids et provoque un arrêt plus précoce de la croissance en longueur des os. Cette hormone, utilisée de la même façon sur des rats intoxiqués à l'I.D.P.N., n'arrive pas à provoquer chez ces derniers l'apparition de lésions d'ostéolathyrisme. Elle agit sur les troubles nerveux, en ce sens que les mouvements de danse sont moins importants. L'A.C.T.H., au contraire, inhibe les effets de l'A.A.N., mais il faut des doses très importantes [80]. Cette hormone n'a aucune activité sur le syndrome E.C.C. provoqué par l'I.D.P.N.

Les hormones corticoïdes exercent une influence remarquable sur l'évolution de l'ostéolathyrisme provoqué par une nourriture à base de *Lathyrus odoratus* (Selye et Bois [85]) ou par l'A.A.N. [86, 88]. La cortisone provoque une inhibition considérable des manifestations osseuses et articulaires. D'autre part, la désoxycorticostérone n'agit pratiquement pas sur les os, mais favorise la production des anévrismes aortiques. Le traitement combiné de ces deux corticoïdes renverse complètement le tableau nécropsique de l'ostéolathyrisme expérimental produit par l'A.A.N. : on se trouve en présence d'anévrismes de l'aorte, en absence virtuelle de lésions osseuses, alors qu'on devrait constater les lésions osseuses sans anévrisme [88]. Mais, d'un autre côté, après l'arrêt de l'administration du lathyrogène, la cortisone empêche le rétablissement osseux. Elle agit donc à la fois sur le développement des lésions et sur leur disparition [80]. Les corticoïdes n'ont aucune influence sur l'évolution du syndrome E.C.C. des rats [78].

L'ablation de la thyroïde augmente les troubles de l'ostéolathyrisme produits habituellement par l'A.A.N. Des injections concurrentes de thyroxine, à la dose de 750 gamma/100 g et par jour, arrivent à prévenir les effets de ce composé lathyrogène même sur des rats dont les glandes surrénales ont été enlevées (action des corticoïdes annulée) ; de plus, après interruption d'un traitement à l'A.A.N., la thyroxine arrive à provoquer une certaine régression des lésions [78].

Les œstrogènes agissent sur l'évolution de l'ostéolathyrisme dans le même sens que la cortisone, empêchant à la fois le démembrement osseux et son rétablissement [80]. Ces hormones préviennent les embryons de rats dont la mère est nourrie avec *L. odoratus* pendant la gestation. Le syndrome E.C.C. n'est pas influencé par les hormones sexuelles. Les hormones mâles n'agissent pas sur l'ostéolathyrisme [78].

Influence des substances lathyrogènes elles-mêmes

Selye [78] a constaté que l'A.A.N., considéré comme une substance ostéolathyrogène pure, sensibilisait le rat au syndrome E.C.C. produit par l'I.D.P.N., substance neurolathyrogène pure, et vice-versa. C'est, sans doute, le meilleur argument en faveur de la relation pathogénique du syndrome E.C.C. et de l'ostéolathyrisme. Nous rappelons cette expérience très importante de Selye [78]. Trois lots de rats sont constitués : le premier groupe reçoit *per os* 10 mg/jour d'A.A.N. ; le second, 10 mg/jour d'I.D.P.N. en injections sous-cutanées ; le troisième reçoit ces deux traitements. En moins d'une semaine, les rats du troisième lot sont atteints du syndrome E.C.C. de

façon très aiguë, alors que les rats des lots 1 et 2 ne présentent aucun symptôme de cette maladie ni d'ostéolathyrisme, les doses étant trop faibles. De plus, à l'autopsie, les rats atteints du syndrome E.C.C. présentent des lésions osseuses plus graves que ceux qui ont reçu l'A.A.N. uniquement.

Influence de l'énervation

Des expériences de Selye [78], sur des rats, dont la moelle épinière est sectionnée entre les dixième et onzième vertèbres dorsales, ont montré que l'énervation rend nulles les manifestations osseuses de l'ostéolathyrisme provoqué par l'A.A.N., mais d'un autre côté les hématomes relevés dans le périoste sont plus importants ou se développent plus précocement, et peuvent devenir le point de départ de proliférations cartilagineuses ectopiques.

Réactions de l'organisme atteint d'ostéolathyrisme a des agents d'agression

Selye [78] a placé ses sujets d'expérience dans des conditions exceptionnelles, si bien qu'il a pu constater l'évolution du lathyrisme sur des animaux affaiblis ou en adaptation. C'est ainsi que sur un rat dont on a amputé un membre postérieur, les lésions d'ostéolathyrisme (provoqué par l'A.A.N.) sont accrues sur le membre postérieur restant, mais aussi sur le squelette en entier. Dans ce cas, l'hypothèse étiologique du surmenage local du membre restant est dépassée et Selye pense que la généralisation des lésions est due à une agression générale,

ce que Selye propose sous le nom de « stress », terme universellement admis. Pour confirmer cette hypothèse, il expose ses sujets à d'autres « agents stressants » (diverses injections, opérations abdominales, immobilisation forcée) : les lésions de l'ostéolathyrisme sont, dans ces conditions, toujours aggravées. Une hépatectomie partielle agit de façon encore plus évidente, mais il faut tenir compte du fait que le foie joue un rôle important dans le métabolisme des amino-nitriles.

Essais de traitement du syndrome E.C.C. par des médications symptomatiques

Nous signalerons dans ce paragraphe les echecs des thérapeutiques tranquillisantes ou neuroplegiques chez le rat : la réserpine, à la dose de 1 mg dans 0.2 ml d'eau en injection sous-cutanée; la chlorpromazine, à la dose de 1 mg dans 0.2 ml d'eau en sous-cutanée; le meprobamate, à la dose de 20 mg dans 0.2 ml d'eau en sous-cutanée. Il en est de même du sulfate de morphine à la dose de 1 mg en sous-cutanée et du sulfate d'atropine à la dose de 4 mg en sous-cutanée.

PATHOGÉNIE DU LATHYRISME

En ce qui concerne le neurolathyrisme classique, la dernière hypothèse avancée, et restée d'ailleurs sans confirmation, est celle selon laquelle la présence en excès de phosphatase alcaline dans le sérum sanguin pourrait détruire la carboxylase circulante, ce qui amènerait, comme nous l'avons déjà dit, une carence fonctionnelle en vitamine B1. Les substances ostéolathyrogènes provoqueraient des troubles du métabolisme du soufre [8], influençant ainsi le métabolisme de l'acide chondroïtine sulfurique (substance qui pourrait jouer un rôle dans le développement des lésions osseuses et aortiques) [16]. Quoique, selon SELYE, il n'y ait aucune preuve du trouble du métabolisme du calcium et du phosphore; Mc CLENNON [56 bis], en rappelant les analogies anatomopathologiques de l'ostéolathyrisme et de la fluorose, pense que le cycle de l'acide citrique se trouverait perturbé, ce qui produirait une diminution du taux de calcium ionisé. On peut penser aussi que les troubles de la minéralisation du squelette sont secondaires aux troubles du métabolisme de la substance osseuse fondamentale [22]. La dislocation des systèmes canaliculaires de l'os joue, selon SELYE [78], un rôle prépondérant dans la pathogénie de l'ostéolathyrisme. A propos du rôle des agents d'agression (stress) non spécifiques, nous soulignerons

que Hendley [37], au début du siècle. avait déjà noté que l'ingestion de *Lathyrus sativus* était un élément prédisposant, mais que le facteur déterminant, dans le neurolathyrisme, était invariablement l'exposition au froid et à l'humidité. Selye [78] écrit, à propos du syndrome E.C.C. : « ... Il est significatif qu'une simple injection intraveineuse de l'agent causal (en général l'I.D.P.N.) est suivie pendant plusieurs jours d'un bien-être parfait avant l'apparition des symptômes nerveux; ensuite les troubles persistent indéfiniment. C'est comme si le neurolathyrogène avait détruit de façon définitive un mécanisme (système enzymatique ?) nécessaire à la synthèse d'une « substance X », indispensable à la fonction nerveuse normale, sans épuiser les réserves de la substance X déjà formée ». Cette hypothèse expliquerait à la fois le temps de latence et l'irréversibilité des lésions.

CONCLUSION

Telles sont les nouvelles données du problème du lathyrisme. Les recherches semblent donc serrer de très près le mécanisme intime de sa pathogénie, mais sans l'élucider encore entièrement. Au fur et à mesure de leur connaissance plus parfaite, serons-nous amenés à séparer complètement ces trois syndromes si différents que sont le neurolathyrisme, l'ostéolathyrisme et le syndrome E.C.C. ? L'étiologie botanique relie les deux premiers, qui ne présentent aucun autre point commun; la parenté chimique des agents causaux, ainsi que leur pathogénie, rapprochent les deux derniers.

Quoiqu'il en soit, les connaissances sur le lathyrisme représentent un champ d'étude très fertile pour certaines maladies humaines et animales : la fluorose, notamment, dont nous avons vu qu'elle présente une similitude d'aspect anatomo-pathologique avec l'ostéolathyrisme. Or, cette maladie prend en pathologie vétérinaire une importance accrue par la présence de plus en plus fréquente d'animaux en zone industrielle.

Nous avons vu que, dans le domaine du neurolathyrisme, le problème de l'agent causal restait à élucider; une autre question peut encore être posée : comment certains composés lathyrogènes peuvent-ils détruire de façon si sélective le tissu osseux ou le tissu nerveux ?

Vu : *Le Professeur de l'École Vétérinaire,*
Rapporteur,

J.-C. GODFRAIN.

Vu : *Le Directeur de l'École Vétérinaire,*

P. PONS.

Vu : *Le Président de la Thèse,*

CAUJOLLE.

Vu : *Le Doyen,*

LAZORTHES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Toulouse, le 5 juin 1962.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Anderson (L.A.P.), Howard (A.) et Simonsen (J.L.). — Studies on lathyrism. *Indian J. M. Research* 12 : 613 (1925).

[2] Astier. — Contribution à l'étude du lathyrisme : intoxication chronique par les gesses. *Thèse,* Lyon (1883).

[3] Azima (H.) and Grad (B.). — Production of permanent stade of excitation in mice and rats with, '-iminodipropionitrile. *Am. Physiol. Soc.* 76th Meet., Atlantic City, April 16-20 (1956) ; *Federation Proc.* 15 : 6 (1956).

[4] Bachhuber (T.E.) and Lalich (J.J.). — Effect of sweet pea meal on the rat aorta. *A.M.A. Arch. Path.,* 59 : 247 (1955).

[5] Bachhuber (T.E.), Lalich (J.J.), Angevine (D.M.), Schilling (E.D.) and Strong (F.M.). — Lathyrus factor activity of beta-aminopropionitrile and related compounds. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.,* 89 : 294 (1955).

[6] Bachhuber (T.E.), Lalich (J.J.), Schilling (E.D.) and Strong (F.M.). — Lathyrus factor activity of beta-aminopropionitrile. *Federation Proc.,* 14 : 175 (1955).

[7] Barnett (B.D.), Bird (H.R.), Lalich (J.J.) and Strong (F.M.). — Toxicity of beta-aminopropionitrile for turkey poults. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.,* 94 : 67 (1957).

[8] Bauer (G.C.H.), Carlsson (A.) and Lindquist (B.). — Skeletal uptake of sulfate and phosphate in beta-aminopropionitrile poisoned rats. *Acta path. et microbiol. Scandinav.* 37 : 407 (1955).

[9] Blaise (H.). — L'étiologie du lathyrisme médullaire spasmodique en Algérie. *Rev. d'Hyg.*, p. 603 (1899).

[10] Bray (H.G.), Hybs (Z.) and Thorpe (W.V.). — Metabolism of derivatives of toluene. 6. Tolunitriles, benzonitrile and some related compounds. *Bioch. J.* 48 : 192 (1951).

[11] Brunelli (B.). — Due casi di paraplegia spastica. Trans. 7th Internat. Med. Congr., London 2 : 45 (1880).

[12] Buchanan (A.). — Report on lathyrism in the Central Provinces : Nappur 1896-1902 (1904).

[13] Chang (C.Y.), Witschi (E.) and Ponseti (I.V.). — Teratogenic effects of Lathyrus odoratus seeds on development and regeneration of vertebrate limbs. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, 90 : 45 (1955).

[14] Chevallier. — Le lathyrisme. *Ann. d'Hyg.*, 26 : 126 (1841).

[15] Church (H.M.). — Food grains of India. London (1886).

[16] Churchill (D.W.), Gelfant (S.), Lalich (J.J.) and Angevine (D.M.). — Alterations in the polysaccharides and elastic fibers in the aortas of rats fed toxic lathyrus factor. *Lab. Invest.*, 4 : 1 (1955).

[17] Clarke (D.A.), Barclay (R.K.), Stock (C.C.) and Rondestvedt (Jr C.S.). — Triazenes as inhibitors of mouse sarmoca 180. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.* 90 : 484 (1955) ; *Exc. Méd.* 10 : 96 (1955).

[18] Clemmons (J.J.) and Angevine (D.M.). — The occurrence of multiple fractures in suckling rats injected with beta-aminopropionitrile (lathyrus factor). *Am. J. Path.*, 33 : 175 (1957).

[19] Cornevin (Ch.). — Des plantes vénéneuses et des empoisonnements qu'elles déterminent (1887). Ed. Firmin-Didot et Cie, Paris, pp. 323 à 342.

[20] Dasler (W.). — Isolation of toxic crystals from sweet peas (*Latyrus odoratus*). *Science* 120 : 307 (1954).

[21] Dasler (W.). — Observations on odoratism (sweet pea lathyrism) in the rat. *J. Nutrition*, 53, 105 (1954).

[22] Dasler (W.). — Incisor ash versus femur ash in sweet pea lathyrism (odoratism). *J. Nutrition* 54 : 397 (1954).

[23] Dasler (W.). — Indications of a disturbance in collagen metabolism in experimental lathyrism. *Federation Proc.*, 13 : 519 (1954).

[24] Dasler (W.). — Partial protection against odoratism (sweet pea lathyrism) by diets high in gelatin or casein. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, 85 : 485 (1954).

[25] Dasler (W.). — Production of experimental lathyrism in the rat by two different beta-substituted ethylamines. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, 88 : 196 (1955).

[26] Dasler (W.). — Protective action of glutamine, cysteine and other substances against experimental lathyrism in the rat. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, 91 : 554 (1956).

[27] Delay (J.), Thuillier (J.), Pichot (P.) and Marquiset (J.P.). — Action de l'aminodipropionitrile sur le comportement moteur de la souris blanche. *C. rend. Soc. de Biol. (Paris)*, 146 : 533 (1952).

[28] Denny-Brown (D.). — Neurological conditions resulting from prolonged and severe dietary restriction. *Medecine* 26 : 41 (1947).

[28] Dupuy (H.P.) and Lee (J.G.). — The isolation of a material capable of producing experimental lathyrism. *J. Am. Pharm. A. (Scient. Ed.)* 43 : 61 (1954).

[29] Dupuy (H.P.) and Lee (J.G.). — The toxic component of the singletary pea (*Lathyrus pusillus*). *J. Am. Pharm. A.* (*Scient. Ed.*), 45 : 236 (1956).

[30] Gabory (R.). — Discussion sur le lathyrisme médullaire spasmodique. *Bull. Acad. de Méd.* (*Paris*), 12 : 871 (1883).

[31] Garbutt (J.T.) and Strong (F.M.). — A colorimetric determination of beta-aminopropionitrile in legumes. 128th *Meet. Am. Chem. Soc.* (Minneapolis, sept. 11-16), p. 26A (1955).

[32] Garbutt (J.T.) and Strong (F.M.). — A colorimetric determination of beta-aminopropionitrile in mature legume seeds. *J. Agri. Food. Chem.* (1957), 5, p. 367 à 370.

[33] Geiger (B.J.), Steenbock (H.) and Parsons (H.T.). — Lathyrism in the rat. *J. Nutrition* 6 : 427 (1933).

[34] Goldin (A.), Noe (H.A.), Landing (B.H.), Shapiro (D.M.) and Goldberg (B.). — A neurological syndrome induced by administration of some chlorinated tertiary amines. *J. Pharmacol. et Exper. Therap.*, 94 : 249 (1948).

[35] Gruneberg (H.). — The genetics of the mouse. *Cambridge University Press*, p. 125 (1943).

[36] Hartmann (H.A.) and Stich (H.F.). — Psychopathologic symptoms induced by bis-beta-aminopropionitrile. *Science*, 125 : 445 (1957).

[37] Hendley. — Lathyrism. *Brit. M. J.*, 2 : 707 (1903).

[38] Hughes. — Feeding experiments with Indian peas containing *Lathyrus Sativus*. *Analyst.*, 20 : 169 (1895).

[39] Irving (J.). — Notice of a form of paralysis of the lower extremities, extensively prevailing in part of the district of Allahabad, produced by use of *Lathyrus sativus* as an article of food. *Indian Ann. M. Sc.* 6 : 424 (1859).

[40] Irving (J.). — Further notice of paraplegia caused by the use of Kessaree dal (*Lathyrus sativus*) in Mirzpere district and other parts of India. *Indian Ann. M. Sc.* 7 : 501 (1861).

[41] Irving (J.). — Notice of paraplegia caused by the use of *Lathyrus sativus* in the various districts of the North Western Provinces of India. *Indian Ann. M. Sc.* 12 : 89 (1868).

[42] Jacoby (H.). — Cause, symptoms and treatment of lathyrism. A specific nutritional neuropathy. *Ind. M. Gaz.* 82 : 53 (1947).

[43] Jimenez-Diaz (C.). — Investigaciones sobre el latirismo. I. Introdución Factores étiológicos. *Rev. clin. españ.* 3 : 303 (1941).

[44] Jimenes-Diaz (C.), Landazuri (E.O. de) and Roda (E.). — Estudios sobre el latirismo. VI. Sinteso de datos clinicos y experimentales de la patogenia del latirismo. *Rev. clin. españ.* 8 : 154 (1943).

[45] Jimenes-Diaz (C.), Roda (E.), Landazuri (E.O. de), Marina (C.) and Lorente (L.). — Investigaciones sobre el latirismo. II. El cuadro clinico. *Rev. clin. españ.* 5 : 168 (1942).

[46] Jimenes-Diaz (C.) and Vivanco (F.). — Estudios sobre el latirismo. III. Intentos de reproducir en los animales el latirismo por une dieta de harina de almortas (*Lathyrus sativus*). *Rev. Clin. Españ.*, 5 : 234 (1942).

[47] Lalich (J.J.). — Production of aortic rupture in rats fed purified diets and beta-aminopropionitrile. *A.M.A. Arch. Path.* 61 : 520 (1956).

[48] Lalich (J.J.), Barnett (B.D.), Bird (H.R.) and Strong (F.M.). — Toxicity of beta-aminopropionitrile for turkey poults. *Circulation* 14 : 499 (1956).

[49] Lee (J.C.). — Experimental lathyrism produced by feeding singletary pea (*Lathirus pusillus*) seed. *J. Nutrition* 40 : 587 (1950).

[50] Lewis (H.B.) and Esterer (M.B.). — Experimental lathyrism in the white rat. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.* 53 : 263 (1943).

[51] Lewis (H.B.), Fajans (R.S.), Esterer (M.B.), Shen (C.W.) and Oliphant (M.). — The nutritive value of some legumes. Lathyrism in the rat. The sweet pea (*Lathyrus odoratus*). *Lathyrus sativus, Lathyrus cicera* and some other species of *Lathyrus*. *J. Nutrition* 36 : 537 (1948).

52. Lewis (H.B.) and Schulert (A.R.). — Experimental lathyrism in the white rat and mouse. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, 71 : 440 (1949).

[53] Lunier. — Discussion sur le lathyrisme médullaire spasmodique. *Bull. Acad. de Méd.*, 12 : 909 (1883).

[54] Mc Call. — Note of two lectures on poisoning of horses by *L. sativus*. *The veterinar*, London, 59 : 789 (1886).

[55] McCarrison (R.). — Studies on Lathyrism. II. *Ind. J.M. Research* 15 : 797 (1928).

[56] McCarrison (R.) and Krishnan (B.G.). — Lathyrism in the rat. *Indian J. M. Research* 22 : 65 (1934).

[56 *bis*] Similar effects of lathyrism and fluorosis on bones of rats. J.F. Mc Clendon Depi of Radiology, Albert Einstein Med. C.T.R., Philadelphia, Pa., mars 1955.

[57] McKay (G.F.), Lalich (J.J.), Schilling (E.D.) and Strong (F.M.). — A crystalline ' Lathyrus factor ' from *Lathyrus odoratus*. *Arch. Biochem.* 52 : 313 (1954).

[58] McSherry (B.J.), Ferguson (A.E.) and Ballantyne (J.). — A dissecting aneurism in internal hemorrhage in turkeys. *Am. Vet. M., A.* 124 : 279 (1954).

[59] Mellanby (E.). — Nutrition and Disease. Oliver and Boyd, London (1934).

[60] Minchin (R.L.H.). — Primary lateral sclerosis of South India. Lathyrism without lathyrus. *Brit. M. J.* 1 : 253 (1940).

[61] Mirto. — Lathyrism. *Il Pisani* 18 : 109 (1897).

[62] Philips (F.S.). — Unpublished data quoted by goldin et al. (58).

[63] Ponseti (I.V.) and Baird (W.A.). — Scoliosis and dissecting aneurysm of the aorta in rats fed with *Lathyrus odoratus* seeds. *Am. J. Path.* 28 : 1059 (1952).

[64] Ponseti (I.V.) and Shepard (R.S.). — Lesions of the skeleton and of other mesodermal tissues in rats fed sweet pea (*Lathyrus odoratus*) seeds. *J. Bone et Joint Surg.* 36A : 1031 (1954).

[65] Ponseti (I.V.) and Shepard (R.S.). — Lesions of mesodermal tissues in rats fed *Lathyrus odoratus* seeds. *Federation Proc.* 13 : 473 (1954).

[66] Ponseti (I.V.), Wawzonek (S.), Franklin (W.E.), Winnick (R.E.) and Winnick (T.). — Distribution of C^{14}-labeled aminoacetonitrile in tissues of rat, metabolism and mode of elimination. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.* 93 : 515 (1956).

[67] Ponseti (I.V.), Wawzonek (S.), Shepard (R.S.), Evans (T.C.) and Stearns (G.). — Further studies on lathyrism in the rat. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.* 92 : 366 (1956).

[68] Proust (A.). — Du lathyrisme médullaire spasmodique. *Bull. Acad. de Méd.* (Paris) 12 : 829 (1883).

[69] Ramazzini. — Lathyrism in Italy. *Constituto epidem. anni.* (Modena) (1691).

[70] Robinson (J.J.) and Bast (T.H.). — Bone changes due to lathyrism in rats. *Anat. Rec.* 59 : 283 (1934).

[71] Rudra (M.N.). — Toxic principle of *Lathyrus sativus*. *Nature* 170 : 1925 (1952).

[72] Rudra (M.N.) and Bhattacharya. — Serum phosphatase in lathyrism. *Lancet* 1 : 668 (1946).

[73] Schilling (E.D.). — Crystalline substance from *Lathyrus odoratus* producing skeletal changes of lathyrism. *Federation Proc.* 13 : 290 (1954).

[74] Schilling (E.D.) and Strong (F.M.). — Isolation structure and synthesis of a lathyrus factor from *L. odoratus*. *J. Am. Chem. Soc.* 76 : 2848 (1954).

[75] Schilling (E.D.) and Strong (F.M.). — Isolation structure and synthesis of lathyrus factor from *L. odoratus*. *J. Am. Chem. Soc.* 77 : 2843 (1955).

[76] Schuchardt (R.). — Zur Geschichte und Casuistik des Lathyrismus. *Deutsches Arch. f. klin. Med.* 40 : 312 (1885-87).

[77] Schulert (A.R.) and Lewis (H.B.). — Experimental lathyrism. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.* 81 : 86 (1952).

[78] Selye (H.). — Lathyrism. *Rev. Can. Biol.*, 16, p. 1 à 82.

[79] Selye (H.). — Skeletal lesions produced by chronic treatement with somatotrophic hormone (STH) and aminoacetonitrile (AAN). *J. Geront. in press* (1957).

[80] Selye (H.). — Influence of various hormones and vitamin-D preparations upon established bone lathyrism. *Acta Anat.*, in press (1957).

[81] Selye (H.). — Ueber die humorale Beeinflussung des experimentellen Lathyrismus. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.* 230 : 155 (1957).

[82] Selye (H.). — Induction by aminoacetonitrile of a predisposition to giant callus formation. *Brit. J. Exper. Path.*, in press (1957).

[83] Selye (H.). — Adaptation to the effect of aminoacetonitrile upon skeletal-structure. *Growth* 21 : 45 (1957).

[84] Selye (H.). — Non publié. Voir Selye [78].

[85] Selye (H.) and Bois (P.). — On the influence of various hormones upon the development of experimental lathyrism. *Canad. Physiol. Soc.*, Montréal, oct. 1956. *Rev. canad. de Biol.* 15 : 281 (1956).

[86] Selye (H.) and Bois (P.). — Effet des hormones adaptives sur le lathyrisme expérimental du rat. ACFAS, 24e Congrès, Montréal, 2-4 nov. (1956).

[87] Selye (H.) and Bois (P.). — Effect of STH on experimental lathyrism. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.* 94 : 133 (1957).

[88] Selye (H.) and Bois (P.). — Effect of corticoids upon experimental lathyrism. *Endocrinology,* in press (1957).

[89] Selye (H.) and Mishra (R.K.). — Effect of spinal-cord transection upon the skeletal changes induced by aminoacetonitrile (AAN). *Acta Neuro-Veget.,* in press (1957).

[90] Selye (H.) and Mishra (R.K.). — Effect of spinal-cord transection upon the skeletal changes induced by aminoacetonitrile. *Federation Proc.* (to be read at *Am. Physiol. Soc. Meet.,* Apr. 15-19, Chicago, 1957).

[91] Shah (S.R.A.). — A note on some cases of lathyrism in a Punjab village. *Indian M. Gaz.* 74 : 385 (1939).

[92] Stamler (F.W.). — Reproduction in rats fed « Lathyrus » peas or amino-nitriles. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.* 90 : 294 (1955).

[93] Stamler (F.W.). — Effects of *Lathyrus odoratus* peas on reproduction in The rat. *Federation proc.* 14 : 420 (1955).

[94] Stockman (R.). — Lathyrism. *Edimburgh M.J.* 19 : 277 (1917).

[95] Stockman (R.). — Lathyrism. *J. Pharmacol. et Exp. Therap.* 37 : 43 (1929).

[96] Stockman (R.). — The poisonous principle of lathyrus and some other leguminous seeds. *J. Hyg.* 31 : 550 (1931).

[97] Stockman (R.). — The chemistry and pharmacology of lathyrus peas. *J. Hyg.* 34 : 145 (1934).

[98] Stockman (R.) and Johnston (J.M.). — Cereal food poisoning and its relation to the etiology of pellagra. *J. Hyg.* 33 : 204 (1933).

[99] Stott (H.). — Or the distribution of lathyrism in the United Provinces and its cause. *Indian J. M. Research* 18 : 51 (1930).

[100] Strong (F.M.). — Lathyrism odoratism. *Nutrition Rev.* 14 : 65 (1956).

[101] Teilleux. — Le lathyrisme. *L'Audience,* le 27 juillet 1940.

[102] Thuillier (J.), Burger (A.) and Mouille (P.). — Contribution à l'étude du syndrome moteur provoqué chez la souris par l'aminodipropionitrile (souris tournantes). *C. rend. Soc. de Biol.* (Paris), 147 : 1052 (1953).

[103] Trabaud, Murched-Khater, Chaty and Mouhrram. — Le lathyrisme en Syrie. *Bull. Acad. de Med.* (Paris) 107 : 260 (1932).

[104] Turney (D.M.), Salmon (W.D.) and Copeland (D.H.). — Lathyrisme. Alabama Agric. Exper. Station, 54th and 55th *Ann. Reports,* p. 18 (1944).

[105] Vazeux. — Nombreux cas d'empoisonnement par la gesse clymène (*Lathyrus clymenum*). *Rev. Vét. mil.* 75 : 481 (1923).

[106] Visco (S.). — The food value of the seeds of *Lathyrus cicera.* II. *Arch. di farmacol. sper.* 35 : 39 (1923) ; *Chem. Abst.* 17 : 1983 (1923).

[107] Visco (S.). — The food value of the seeds of *Lathyrus clymenum. Arch. di farmacol. sper.* 37 : 1 (1924) ; *Chem. Abst.* 18 : 1345 (1924).

[108] Visco (S.). — Exclusive and prolonged feeding of rats with seeds of *Lathyrus sativus*. *Arch. di farmacol. sper.* 37 : 269 (1924) ; *Chem. Abst.* 18 : 2544 (1924).

[109] Voelcker. — Notes from the laboratory of the Royal Agricultural Society of England. *Analyst* 19 : 102 (1894).

[110] Waibel et Pomeroy. — Effet du régime sur le développement des hémorragies vasculaires chez le dindonneau par le béta-aminopropionitrile. 1959. *J. Nutr.* 67, p. 276 à 288.

[111] Walker (D.G.) and Wirtschafter (Z.T.). — Histopathogenesis of aortic aneurysm in the lathyrus-fed rats. *A.M.A. Arch. Path.* 61 : 125 (1956).

[112] Walker (D.G.) and Wirtschafter (Z.T.). — Estrogenic inhibition of fetal resorption in lathyrism. *J. Nutrition* 58 : 161 (1956).

[113] Wawzonek (S.), Ponseti (I.V.), Shepard (R.S.) and Wiedenmann (L.G.). — Epiphyseal plate lesion and dissecting aneurism of the aorta produced by aminonitrile. *Science* 121 : 63 (1955).

[114] Young (T.C. Mc C.). — A field study of lathyrism. *Indian J. M. Research* 15 : 453 (1927-28).

[115] Zagami (V.). — Effects on albino rats of nutrition solely with seeds of *Lathyrus sativus, L. Atti Accad. naz. Lincei* 14 : 218 (1931) ; *Chem. Abst.* 26 : 3823 (1932).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 9

Lathyrisme 10

Neurolathyrisme 11

Ostéolathyrisme 11

E.C.C. Syndrome 11

HISTORIQUE 13

1. Le neurolathyrisme 13

2. L'ostéolathyrisme 13

ESSAI DE DISTINCTION ENTRE LES DEUX PRINCIPAUX TYPES DE LATHYRISME 15

IDENTIFICATION DES AGENTS CAUSAUX 17

LES PLANTES LATHYROGÈNES ET LES ESPÈCES ANIMALES SENSIBLES 19

TABLEAU I 22

LES COMPOSÉS LATHYROGÈNES 25

1. Etude chimique 25

2. Pharmacologie et métabolisme 26

a) Les voies d'administration 26

b) Actions locales 27

c) Adaptation 28

d) Métabolisme 28

ACTIVITÉ DES COMPOSÉS « LATHYROGÈNES » 30

Les symptomes du lathyrisme 33

1. Le lathyrisme clinique chez les animaux 33

2. Le lathyrisme expérimental 34

a) Le neurolathyrisme expérimental et l'E.C.C. Syndrome 34

b) L'ostéolathyrisme expérimental 37

Les lésions du lathyrisme 41

1. Le système nerveux 41

2. Les yeux 43

3. Le squelette 43

4. Le système vasculaire 46

5. Les muscles striés 46

6. Les glandes endocrines 47

Influence de divers facteurs sur le lathyrisme .. 49

Influence de l'âge des sujets 49

Influence de l'alimentation 49

Influence vitaminique 50

Influence hormonale 50

Influence des substances lathyrogènes elles-mêmes 52

Influence de l'énervation 53

Réactions de l'organisme atteint d'ostéolathyrisme à des agents d'agression 53

Essais de traitement du syndrome E.C.C. par des médications symptomatiques 54

Pathogénie du lathyrisme 55

Conclusion 57

Bibliographie 59